

Efek Metformin Lepas Lambat dalam Penurunan Berat Badan dan Jumlah Asupan Kalori pada Sukarelawan Obesitas

Slow Release Metformin Effect in Weight Loss and Total Calorie Intake in Obese Volunteers

Cholis Abrori¹, Lucky Tiya², Deti Rosalina²

¹Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember

²Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Jalan Kalimantan No. 37 Kampus Tegalboto Jember 68121

e-mail korespondensi: dollis.dr@gmail.com

Abstrak

Obesitas dapat menimbulkan masalah serius yang akan menyebabkan rendahnya kualitas hidup, meningkatnya angka kesakitan dan angka mortalitas. Metformin lepas lambat akan bekerja lebih lama di tubuh dengan frekuensi pemberian sekali minum setiap hari menjadi salah satu alternatif obat untuk menurunkan berat badan. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas metformin lepas lambat dibandingkan metformin reguler terhadap berat badan dan jumlah asupan kalori pada sukarelawan penyandang obesitas. Penelitian dilakukan pada 16 sukarelawan yang dibagi dua kelompok secara berpasangan. Sukarelawan akan diukur berat badan dan jumlah asupan kalori dengan metode *food recall* 24 jam, data diambil pada saat sebelum intervensi, akhir minggu ke-1, ke-2, ke-3, dan ke-4. Hasilnya didapatkan penurunan berat badan yang lebih baik pada kelompok yang mendapatkan metformin lepas lambat sebesar 5,08% dibandingkan kelompok yang mendapatkan metformin reguler sebesar 2,60%, namun tidak ada perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok dalam hal jumlah asupan kalori selama penelitian. Kesimpulan dari penelitian ini adalah metformin lepas lambat lebih baik dalam menurunkan berat badan dibandingkan metformin reguler, namun tidak mempengaruhi jumlah asupan kalori.

Kata kunci: Metformin, lepas lambat, penurunan berat badan, asupan kalori, obesitas

Abstract

Obesity can cause serious problems that will lead to poor quality of life, increased morbidity and mortality rate. Slow-release metformin will work longer in the body with a single dose everyday be an alternative drug for weight loss. The purpose of this study was to compare the effectiveness of slow-release metformin compared to metformin regular to body weight and calorie intake in volunteers with obesity. The study was conducted on 16 volunteers who were divided into two groups in pairs. Volunteers will be measured weight and calorie intake with a 24-hour food recall method, data was taken at the time before the intervention, the end of week 1st, 2nd, 3rd, and 4th. The result obtained weight loss better in the group receiving slow-release metformin by 5.08% compared to the group receiving regular metformin by 2.60%, but there was no significant difference between the groups in terms of calorie intake during the study. The conclusion of this study is a slow-release metformin is greater in weight loss than regular metformin, but does not affect the amount of calorie intake.

Keywords: Metformin, slow-release, weight loss, calorie intake, obesity

Pendahuluan

Angka kejadian obesitas di berbagai negara berkembang cenderung meningkat, dan WHO memperkirakan saat ini terdapat lebih dari satu milyar penduduk dunia mempunyai berat badan lebih (*overweight*) dan sedikitnya 300 juta masuk dalam kategori obesitas. Di Indonesia terdapat kecenderungan meningkatnya jumlah penyandang obesitas. Berdasarkan Data Riskesdas Indonesia tahun 2013 didapatkan prevalensi obesitas pada perempuan sebesar 32,9%, lebih tinggi dari pada laki-laki sebesar 19,7%. Angka ini meningkat tajam dibandingkan tahun 2010 pada perempuan sebesar 15,5% dan laki-laki sebesar 7,8% (Kemenkes RI, 2013).

Obesitas memiliki peran yang sangat besar dalam kehidupan. Beberapa masalah serius sering dialami oleh penyandang obesitas yang akan menyebabkan rendahnya kualitas hidup, meningkatnya angka kesakitan dan angka mortalitas pada usia muda. Menurut beberapa studi juga didapatkan bahwa para penyandang obesitas mempunyai stigma yang negatif dan diskriminatif dalam hal hubungan interpersonal yang biasa dialami dalam dunia pendidikan, pekerjaan, serta dalam kehidupan masyarakat lainnya sehingga produktivitas mereka menjadi rendah.

Penumpukan lemak di tubuh pada obesitas dapat menghasilkan substansi yang dapat menimbulkan sindroma metabolik berupa dislipidemia dan resistensi insulin. Resistensi insulin pada obesitas juga dapat disebabkan oleh pengeluaran asam lemak dari sel lemak yang kemudian berkumpul di hati dan otot. Hal ini dapat menerangkan hubungan kausatif antara resistensi insulin yang terjadi pada penyandang obesitas dengan terjadinya penyakit jantung koroner dan stroke. Intoleransi glukosa merupakan salah satu manifestasi sindrom metabolik yang dapat menjadi awal suatu diabetes mellitus (DM).

Potensi bahaya yang cukup besar akibat obesitas ini perlu dilakukan upaya untuk mengatasinya. *The Diabetes Prevention Program* (DPP) telah memastikan bahwa dengan kegiatan fisik sedang dan perubahan pola makan akan menurunkan berat badan 5-7% dan juga menurunkan 58% risiko menjadi diabetes. Menurunkan berat badan, mengubah pola makan dan gerak badan yang efektif ternyata juga dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular dan memperbaiki fungsi vaskular. Namun demikian faktanya program penurunan berat

badan sangat sulit didapat bila hanya dengan perubahan pola hidup saja, terkadang pendekatan farmakoterapi sangat dibutuhkan.

Metformin adalah golongan biguanid yang mempunyai efek menghambat produksi glukosa di hati, menurunkan absorpsi di saluran cerna, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Al-qallaf (2016), 44% dari sukarelawan mengalami penurunan berat badan yang bermakna setelah mengkonsumsi metformin. *Food Drugs Administration* (FDA) menganjurkan penurunan berat badan minimal sebesar 5% harus dihasilkan oleh terapi obesitas, dan pemberian metformin dikatakan sangat baik bagi pasien DM dengan obesitas karena disamping menurunkan berat badan juga dapat menurunkan resistensi insulin. Metformin sebagai terapi obesitas tanpa diabetes masih kontroversi terlebih pada penggunaan metformin lepas lambat. Metformin cukup efektif dan aman digunakan untuk menurunkan berat badan pada kasus obesitas dan dapat mencegah terjadinya diabetes mellitus tipe 2 (Igel *et al.*, 2016). Hingga saat ini juga belum diketahui pengaruh metformin ini terhadap pola konsumsi kalori pada kasus obesitas. Oleh karena itu perlu dilakukan studi tentang pengaruh metformin lepas lambat terhadap penurunan berat badan dan pola konsumsi kalori pada sukarelawan obesitas usia muda dibandingkan dengan metformin reguler.

Metode

Penelitian ini membandingkan efektivitas metformin lepas lambat dengan metformin reguler dalam menurunkan berat badan dan pola konsumsi kalori pada sukarelawan obesitas usia muda. Penelitian ini menggunakan *pretest and post test control group design* yang dilaksanakan selama 4 minggu dengan variabel yang diteliti adalah berat badan dan jumlah konsumsi kalori. Responden diperoleh dengan cara *purposive sampling* sebanyak 16 orang yang menyetujui berpartisipasi dalam penelitian ini dengan menandatangani persetujuan setelah penjelasan atau PSP (*informed consent*). Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang mengeluarkan surat keterangan kelayakan etik.

Sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat metformin lepas lambat dengan dosis 1000 mg pada sore hari, dan kelompok yang mendapat metformin reguler 2x500 mg yang

diminum pagi dan sore hari. Kelompok diacak sederhana secara berpasangan berdasarkan berat badan (BB) dan indeks masa tubuh (IMT). Kriteria sampel penelitian adalah usia 18-30 tahun, dengan $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$, lingkaran pinggang $\geq 80 \text{ cm}$ untuk perempuan, $\geq 90 \text{ cm}$ untuk laki-laki, dan bukan penyandang diabetes mellitus. Kadar glukosa darah sukarelawan diperiksa sebelum dilakukan intervensi untuk menjamin bukan penyandang diabetes mellitus.

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan dilaksanakan pada bulan April 2015. Selama 4 minggu penelitian, dilakukan pengambilan data sebanyak lima kali, yaitu pada minggu ke-0, minggu ke-1, minggu ke-2, minggu ke-3 dan minggu ke-4 dengan mengukur berat badan (BB) dan jumlah konsumsi kalori menggunakan metode *food recall* 24 jam. Data perbedaan BB sebelum dan sesudah intervensi di setiap kelompok dianalisis dengan uji t berpasangan, sedangkan jumlah konsumsi kalori di setiap akhir minggu diuji dengan Anova satu jalur, masing-masing dengan batas kepercayaan $p < 0,05$.

Hasil

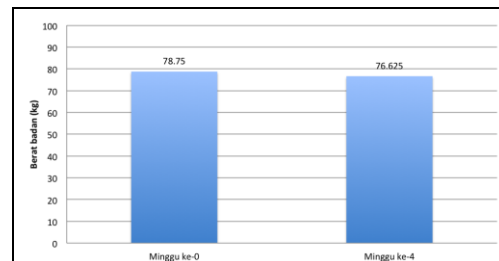
Karakteristik sampel penelitian disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Parameter	Kelompok Metformin reguler	Kelompok Metformin lepas lambat	t	Sig.
Jumlah sampel (n)	8	8		
Jenis kelamin (n)				
Pria	3	3		
Wanita	5	5		
BB (kg)	78,75±12,95	80,13±10,87	0,33	0,752
LP (cm)	97±10,35	99,38±6,78	0,68	0,518
IMT (kg/m ²)	30,75± 3,5	30,80±3,93	0,04	0,967
Σ Kalori (kal)	1459,38±555,63	1217,25±440,98	1,13	0,298

Dari Tabel 1 di dapat disimpulkan bahwa responden dari kedua kelompok metformin reguler maupun metformin lepas lambat memiliki karakteristik yang sebanding, dapat dilihat dari hasil uji t berpasangan keseluruhannya menghasilkan $p > 0,05$.

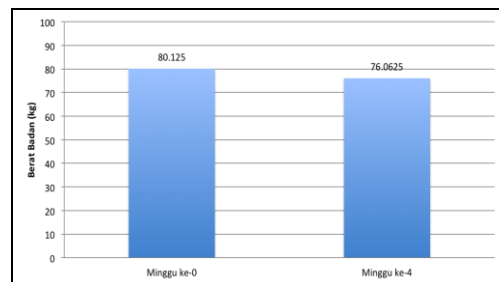
Perbedaan berat badan pada akhir minggu ke-0 dengan minggu ke-4 kelompok yang mendapatkan metformin reguler dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Berat badan pada akhir minggu ke-0 dan ke-4 regukelompok metformin reguler

Dari Gambar 1 diketahui bahwa pada akhir minggu ke-0 rerata berat badan sukarelawan kelompok yang mendapatkan metformin reguler sebesar $78,75 \pm 12,95 \text{ kg}$ sedangkan pada akhir minggu ke-4 sebesar $76,63 \pm 12,86 \text{ kg}$. Dari hasil uji t berpasangan didapatkan nilai t tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara minggu ke-0 dan minggu ke-4 dengan nilai $p > 0,05$.

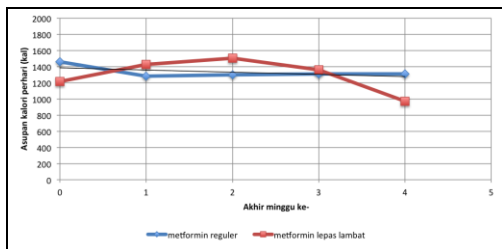
Perbedaan berat badan pada akhir minggu ke-0 dengan minggu ke-4 kelompok yang mendapatkan metformin lepas lambat dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Berat badan pada akhir minggu ke-0 dan ke-4 kelompok metformin lepas lambat

Dari Gambar 2 diketahui bahwa pada akhir minggu ke-0 rerata berat badan sukarelawan kelompok yang mendapatkan metformin reguler sebesar $80,13 \pm 10,88 \text{ kg}$ sedangkan pada akhir minggu ke-4 sebesar $76,06 \pm 12,86 \text{ kg}$. Dari hasil uji t berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna antara minggu ke-0 dan minggu ke-4 dengan nilai p sebesar 0,000.

Perubahan asupan kalori sukarelawan dari awal sampai dengan akhir penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Asupan kalori sukarelawan pada akhir minggu ke-1, ke-2, ke-3 dan ke-4

Asupan kalori pada sukarelawan pada kelompok yang mendapatkan metformin lepas lambat tidak didapatkan perbedaan yang bermakna di antara waktu yang diukur setiap akhir minggu ke-1, ke-2, ke-3, maupun ke-4 menggunakan uji Anova satu jalur dengan keseluruhan nilai $p > 0,05$. Hasil yang sama juga didapatkan pada kelompok yang mendapatkan metformin reguler. Metformin lepas lambat maupun reguler tidak mempengaruhi asupan kalori pada setiap akhir minggu yang diukur.

Pembahasan

Metformin lepas lambat rata-rata akan melepaskan 90 % kandungan obatnya dalam waktu 10 jam, sedangkan metformin reguler melepaskan dalam waktu 30 menit. Karakter ini mengindikasikan suatu kontrol yang baik dari pelepasan obat metformin lepas lambat sehingga menurunkan potensial dari penumpukan obat. Bila diberikan bersamaan dengan makan malam, *gelshield diffusion system* dari metformin lepas lambat berkerja seirama dengan fisiologi yang normal dari pengosongan saluran pencernaan yang lambat pada malam hari yang menghasilkan suatu perpanjangan masa penyerapan dari metformin sehingga dapat diberikan dengan dosis satu kali sehari (Jabbour and Ziring, 2011).

Beberapa penelitian serupa yang telah dilakukan sebelumnya untuk melihat pengaruh pola hidup medik dengan metformin terhadap beberapa parameter kardiometabolik dan antropometri mendapatkan adanya hasil yang positif (Manaf, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh *Indian Diabetes Prevention Program (IDPP) study* pada tahun 2006 yang menilai efek pola hidup medik

dengan metformin terhadap populasi Asia India yang mempunyai risiko diabetes. Penelitian ini pada akhirnya mendapatkan adanya perbaikan risiko diabetes sebesar 26,4% pada kelompok dengan pola hidup medik dan 28,2% pada kelompok yang menambahkan dengan metformin (Ramachandran *et al.*, 2006). Azcona-Sanjulian *et al.* (2015) melakukan pada anak-anak dan remaja yang mengalami obesitas, dengan pemberian metformin yang dikombinasi dengan diet dan perubahan gaya hidup dapat memperbaiki berat badan secara bermakna.

Dua penelitian serupa yang pernah dilakukan di Indonesia juga mendapatkan hasil yang hampir sama. Perbaikan berat badan sekitar 6% setelah melakukan pola hidup medik selama 12 minggu pada pasien obesitas (Alrasyid, 2007). Penelitian kedua dilakukan di Padang pada tahun 2008 yang mendapatkan adanya perbaikan parameter antropometri, kadar glukosa darah, profil lipid dan adiponektin setelah melakukan pola hidup medik dan penambahan metformin selama 12 minggu (Manaf, 2007).

Pada penelitian ini dihasilkan penurunan berat badan yang lebih besar pada kelompok yang mendapatkan metformin lepas lambat dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan metformin reguler dalam waktu 4 minggu. Pada kelompok yang mendapat metformin lepas lambat mengalami penurunan berat badan rata-rata sebesar 5,08%, sedangkan pada kelompok yang mendapat metformin reguler hanya mengalami penurunan sebesar 2,60%. Hasil ini terlihat berbeda dibandingkan dengan hasil *DPP study* atau *IDPP study*. Bahkan hasil ini melewati batasan yang ditetapkan oleh *United State Food Drugs Administration* (US FDA) yang membatasi efikasi penurunan berat badan di atas 5% pada suatu terapi anti obesitas setelah digunakan selama 12 minggu (Bray, 2010). Kondisi ini menjadi bukti yang positif bahwa metformin lepas lambat mempunyai efek menurunkan berat badan yang sama efektifnya dengan metformin pada pasien obesitas non diabetes.

Beberapa hal yang membedakan hasil penelitian ini dengan penelitian serupa yang dilakukan sebelumnya adalah: a) populasi penelitian yang diikuti pada penelitian ini mayoritas tanpa toleransi glukosa terganggu (TGT) dan tanpa kadar glukosa darah puasa terganggu (KGDPT), b) usia populasi penelitian ini yang relatif lebih muda

sehingga memiliki metabolisme basal yang lebih besar, c) batasan IMT yang digunakan pada penelitian ini adalah batasan obesitas Asia Pasifik ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$) dan lebih rendah batasannya dengan batasan DPP study yang menggunakan batasan obesitas menurut WHO ($IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$), d) masih terbatasnya sampel pada penelitian ini dibandingkan penelitian sebelumnya.

Penurunan berat badan yang bermakna pada kelompok yang mendapatkan metformin lepas lambat pada penelitian ini, menjadi dukungan baru yang kuat terhadap penelitian yang menilai penggunaan metformin pada pasien obesitas tanpa diabetes yang telah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini didapatkan efek yang positif dari metformin dan metformin lepas lambat terhadap kondisi vaskuler. Hasil penelitian yang mendukung penelitian ini adalah penelitian Abubakar di Nigeria pada tahun 2009 yang mendapatkan hasil tidak terdapatnya korelasi pasti antara penurunan tekanan darah dengan penurunan berat badan (Abubakar, 2009). Efek positif metformin yang dapat memperbaiki vaskuler dan tekanan darah pada pola hidup medik adalah adanya efek memperbaiki fungsi endotel, hemostasis, inflamasi vaskuler dan stres oksidatif (Decroli, 2008; Chan and Davidson, 2007).

Pada kedua kelompok baik yang mendapatkan metformin lepas lambat maupun reguler tidak mengalami perubahan jumlah konsumsi kalori secara bermakna. Hal ini diduga karena metformin menghambat absorpsi karbohidrat di usus sesudah asupan makanan, sehingga jumlah glukosa yang diabsorpsi menurun dan tubuh akan memecah lemak sebagai cadangan energi, yang dapat mempengaruhi penurunan berat badan. Pada penelitian terdahulu selain diberikan metformin para responden juga melakukan diet ketat dan olahraga secara teratur sebanyak 3-4 kali seminggu sehingga asupan kalori diatur dan menghasilkan penurunan berat badan (Hardiman *et al.*, 2009).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Bouchoucha *et al.* (2010) menunjukkan kelompok yang mendapat metformin mengalami gangguan pencernaan berupa mual, diare, dan rasa tidak nyaman, dan mengalami gangguan penyerapan glukosa. Meskipun konsumsi kalori tidak ada perubahan, karena adanya gangguan penyerapan glukosa maka akan mengurangi kecukupan kalori. Waktu paruh metformin lepas lambat yang lebih lama akan bekerja seirama dengan pengosongan saluran pencernaan yang lambat pada malam hari sehingga terjadi masa perpanjangan

masa penyerapan dari metformin. Hasil akhir sehingga dari mekanisme ini akan menurunkan berat badan. Hal ini juga menguatkan dugaan bahwa sebagian karbohidrat tidak diabsorpsi oleh saluran cerna dan selanjutnya karbohidrat akan dimanfaatkan oleh mikroba di saluran cerna atau dibuang bersama feses.

Kesimpulan

Metformin lepas lambat lebih efektif dalam menurunkan berat badan dibandingkan dengan metformin reguler pada sukarelawan yang mengalami obesitas. Penurunan berat badan ini diduga disebabkan karena penghambatan absorpsi karbohidrat khususnya glukosa, karena pada kedua kelompok tidak didapatkan penurunan konsumsi jumlah kalori.

Daftar Pustaka

- Abubakar A, Mabrouk MA, Gerie AB, *et al.* 2009. Relation of Body Mass Index with Lipid Profile and Blood Pressure in Healthy Female of Lowereconomy Group in Kaduna Northern Nigeria. *Asian Journal of Medical Sciences*; 1(3): 94-96
- Al-qallaf SM. 2016. Efficacy and Safety of Metformin in Weight Loss in Baharini Population. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 6(6): 91-95
- Alrasyid H. 2007. Pengaruh Modifikasi Diet Rendah Kalori Terhadap Berat Badan dan Lingkar Pinggang Wanita Obesitas Dewasa. Majalah Kedokteran Nusantara. *The Journal of Medical School University of Sumatera Utara*. 40(4): 267-273
- Azcona-Sanjulian MAC, Lamban, AC, Ruiz BL. 2015. Six-Month Therapy with Metformin in Association with Nutritional and Life Style Changes in Children and Adolescents with Obesity. *Int J Pediatr Res*. 1(1)
- Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen. 2011. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab* 37(2): 90-96
- Bray GA. 2010. Drugs Used Clinically to Reduce Body Weight. *Clinical Obesity in Adult and Children*.

- Kopelmen PG, *et al.* (eds). Blackwell Publishing. 3: 327-338.
- Chan JCN, Davidson JA. 2007. Mechanisms of Vascular Protection with Metformin. *Metformin The Gold Standard. A Scientific Handbook*. Bailey CJ, *et al.* (eds). Wiley Ltd USA. 135-152
- Decroli E. 2008. Adiponektin: Penatalaksanaan Hipertensi pada Diabetes. *Naskah lengkap pertemuan Ilmiah berkala IX Ilmu Penyakit Dalam*. Padang: Bagian IPD FK Unand: 81-89
- Hardiman S, Bernanthus IN, Rustati PK. 2009. Waist circumference as a predictor for blood glucose levels in adulst. *Universa Medicine*. 28(2)
- Igel LI, Sinha A, Saunders KH, Apovian CM, Vojta D, Aronne LJ, 2016. Metformin: an Old Therapy that Deserves a New Indication for the Treatment of Obesity. *Curr Atheroscler Rep*. 18(16)
- Jabbour S, Ziring B, 2011. Advantages of extended release metformin in patient with type 2 diabetes mellitus, *Postgrad Med*: 123(1):15-23
- Kemenkes RI, 2013. *Riset Kesehatan Dasar: Riskesdas 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Manaf A. 2007. The Role of Adiponectin in Blood Glucose Regulation. *Naskah Lengkap Forum Diabetes Nasional 4*. Padang: PB PERKENI & PERKENI Cab.Padang: 132-133.
- Ramachandran A, Shenelata C, Mary S, *et al.* 2006 The Indian Diabetes Prevention Programme Shows that Lifestyle Modification and Metformin Prevent Type 2 Diabetes in Asian Indian Subjects with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 49: 289–297.